

# BEST AVAILABLE COPY

POWERED BY **Dialog**

**Enantiomeric prodn. of R- or S-aminoacid derivs. - by catalytically hydrogenating acylamino-acrylic acid derivs. in presence of rhodium chelate catalyst on inorganic cationic exchanger**

**Patent Assignee:** AKAD WISSENSCHAFTEN DDR

**Inventors:** BURNELEIT H; CAPKA M; DOBLER C; KRAUSE H; KREUZFELD H J; SELKE R

Patent Family							
Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DD 280528	A	19900711	DD 326690	A	19890317	199049	B

**Priority Applications (Number Kind Date):** DD 326690 A ( 19890317)

**Abstract:**

DD 280528 A

Enantioselective prodn of R- or S-amino acid derivs of formula (I) comprises catalytically hydrogenating an acylamino-acrylic acid deriv of formula (II) in soln or suspension in the presence of a rhodium chelate catalyst  $(\text{Rh}(\text{Z})(\text{Lk}))(\text{+})\text{A}(\text{-})$  (III) immobilised on a non-swellable inorganic cation exchanger  $\text{T-X-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3(\text{-})\text{Y}(\text{+})$  (IV) at 0-60 deg C under 0.1-10MPa pressure. In the formulae,  $\text{R}_1 = \text{H}$  or alkyl;  $\text{R}_2, \text{R}_3 = \text{H}$ , alkyl or aryl;  $\text{Z}$  = chiral chelate ligand contg 2 trivalent P atoms;  $\text{L}$  = olefin, diolefin, alcohol or solvent molecule;  $k = 0-3$ ;  $\text{A}(\text{-})$  = anion of weak coordinating acid;  $\text{T}$  = inorganic carrier;  $\text{X}$  = bridge between  $\text{T}$  and arylsulphonate gp  $\text{Y}(\text{+})$  = cation.

The catalytic hydrogenation is pref carried out in an alcohol, esp methanol, a cyclic ether, eg tetrahydrofuran or dioxan, or an aromatic hydrocarbon at 25-40 deg C under normal pressure.

**USE/ADVANTAGE** - Cpds (I) are intermediates for pharmaceuticals and peptides. The new process is more economical than known processes, eg those of DD219956 and DD240372, and gives cpds (I) in higher enantiomeric selectivity, eg above 95% compared with 60%. g hydrogenation times are reduced by 80-90% and a 5-10 fold amt of substrate can be used with the same amt of rhodium. (6pp Dwg.No.0/0)

Derwent World Patents Index

© 2006 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 8475221

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 280 528 A1

4(51) C 07 C 101/04  
B 01 J 31/18  
B 01 J 32/00

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 C / 326 690 0	(22)	17.03.89	(44)	11.07.90
(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD				
(72)	Selke, Rüdiger, Dr. sc. nat., DD; Burneleit, Heidi, DD; Capka, Martin, Dr. sc. nat., CS; Döbler, Christian, Dr. rer. nat., DD; Kreuzfeld, Hans-Jörn, Dr. rer. nat., DD; Krause, Hanswalter, Prof. Dr. sc. nat., DD				
(54)	Verfahren zur asymmetrischen Herstellung von (R)- oder (S)-Aminosäurederivaten				

(55) (R)-Aminosäure; (S)-Aminosäure; asymmetrische Hydrierung; immobilisierter kationischer Rhodium(I)-Komplex; Immobilisierung; Kationenaustauscher; Arylsulfonsäuregruppe; chiraler Chelatligand; Bis(phosphin); Bis(phosphinigsäureester); Bis(phosphinigsäureesteramid); Hydriertkatalysator; Aktivität

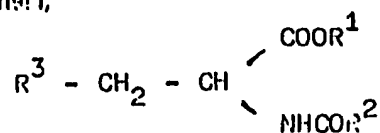
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur enantioselektiven Herstellung von Derivaten von (R)- bzw. (S)-Aminosäuren durch asymmetrische Hydrierung prochiraler Vorstufen in Gegenwart von immobilisierten kationischen Rhodium(I)-Komplexen chiraler Chelatliganden wie Bis(phosphinen), Bis(phosphinigsäureestern) oder Bis(phosphinigsäureesteramiden) bzw. ihrer Mischformen, wobei die erfindungsgemäß zur Immobilisierung angewendeten anorganischen Kationenaustauscher mit homöopolar gebundenen Arylsulfonsäuregruppen wegen ihrer geeigneten Porenstruktur eine sehr hohe Aktivität der Hydrierkatalysatoren ermöglichen. Die erhaltenen Aminosäurederivate dienen als Intermediate für Peptide und Pharmaka.

ISSN 0433-6461

6 Seiten

**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur asymmetrischen Herstellung von (R)- oder (S)-Aminosäurederivaten der allgemeinen Formel I,



in der

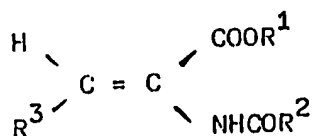
R<sup>1</sup> Wasserstoff oder einen Alkylrest,

R<sup>2</sup> Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest und

R<sup>3</sup> Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest

bedeuten,

durch katalytisch-asymmetrische Hydrierung einer Lösung oder Suspension von 2-N-Acylaminoacrylsäure-derivaten der allgemeinen Formel II,



in der

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die obigen Bedeutungen haben, in Gegenwart kationischer Rhodiumchelatkatalysatoren der allgemeinen Formel III,



in der

Z einen chiralen Chelatliganden mit zwei dreiwertigen Phosphoratomen als Ligandatomen zur Bindung an das Rhodium,

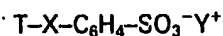
L ein Olefin, Diolefin, einen Alkohol oder ein Lösungsmittelmolekül,

k eine Zahl zwischen 0 und 3 sowie

A<sup>-</sup> das Anion einer schwach koordinierenden Säure wie BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub>H<sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, R<sup>4</sup>-COO<sup>-</sup>, R<sup>4</sup>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, wobei R<sup>4</sup> einen Alkyl- oder Arylrest darstellt,

bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß die katalytisch asymmetrische Hydrierung mit einem Rhodiumchelatkatalysator III immobilisiert auf einem nicht quellbaren, anorganischen Kationenaustauscher der allgemeinen Formel IV,



in der

T einen anorganischen Träger,

X eine verbindende Kette zwischen Trägeroberfläche und der Arylgruppe einer Arylsulfonsäure und

Y<sup>+</sup> ein Kation, welches H<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ein heterocyclisches Ammoniumion – wie das Pyridinium – oder ein Ammoniumion NR<sub>4</sub><sup>+</sup> ist, wobei R Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyalkyl, Methoxyalkyl, Arylalkyl oder Aryl – gleich oder verschieden – sein kann,

bedeuten,

bei einem Druck von 0,1 bis 10 MPa im Temperaturbereich von 0 bis 60°C erfolgt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger T ein Kieselgel, ein Alumosilikat oder ein poröses Glas ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die verbindende Kette X durch die Gruppierungen  $-O-Si-$ ,  $-O-Si-(CH_2)_2-$  oder vorzugsweise  $-O-Si-(CH_2)_3-O-$  gebildet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der chirale Chelatligand Z ein Bis(phosphin), ein Bis(phosphinigsäureester), ein Bis(phosphinigsäureesteramid) oder eine Mischform der genannten Funktion mit dreiwertigem Phosphor ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel für die asymmetrische Hydrierung Alkohole, vorzugsweise Methanol, zyklische Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan bzw. aromatische Kohlenwasserstoffe verwendet werden.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei Temperaturen von 25 bis 40°C hydriert wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die asymmetrische Hydrierung bei Normaldruck durchgeführt wird.

#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-(R)- oder (S)- $\alpha$ -Aminosäurederivaten durch asymmetrische Hydrierung mittels immobilisierter chiraler Komplexkatalysatoren. Diese Aminosäurederivate können leicht in bekannter Weise in enantiomerenreine Aminosäuren überführt werden. Letztere sind z. T. selbst wichtige Pharmaka wie (S)-Dopa oder (R)-Phenylalanin bzw. als Peptidbausteine für Wirkstoffe wie ACE-Hemmer, Enkephaline, Süßstoffe oder auch für spezielle Antibiotika von Bedeutung.

#### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß Derivate des Alanins im weitesten Sinne, d. h. also auch Phenylalanin, Dopa und ähnliche Aminosäuren, in hohen optischen Ausbeuten nahezu enantiomerenrein aus prochiralen Vorstufen durch homogene katalytisch asymmetrische Hydrierung mit Komplexkatalysatoren, die chirale Liganden mit dreiwertigem Phosphor tragen, erhalten werden können (J. D. Morrison [Ed.], *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Chiral Catalysis, Academic Press, Orlando 1985; B. Bosnich [Ed.], *Asymmetric Catalysis*, M. Nijhoff Publishers, Dordrecht 1986). Meist wurden Chelate des einwertigen Rhodiums oder des zweiwertigen Rutheniums verwendet. Den Nachteil der schwierigen Abtrennung der homogen gelöst eingesetzten Komplexe dieser Edelmetalle hat man vielfach durch Heterogenisierung des katalytisch wirksamen Systems zu überwinden versucht, wodurch dann gleichzeitig ein wiederholter Einsatz möglich wurde (DD-A 1-219956, J. Mol. Catal. 33 [1985] 215; J. Chem. Soc., Chem. Commun. [1986] 1098; Chem. Pharm. Bull. 35 [1987] 1686; Übersicht: J. Hetfleiß, „Supported Asymmetric Hydrogenation Catalysts“ in L. Červený [Ed.], *Studies in Surface Sciences and Catalysis*, Vol. 27, Elsevier, Amsterdam 1986). Die bisher untersuchten trägerfixierten Komplexkatalysatoren zeigten jedoch eine niedrige Aktivität und bei Mehrfacheinsatz eine sehr schnelle Aktivitäts- und Enantioselektivitätsabnahme. Die besten Aktivitäten, allerdings bei unbefriedigenden Enantioselektivitäten um 60% ee, ergaben sich durch Fixierung kationischer chiraler Rhodium(II)-DIOP-Chelate (DIOP = 2,2-Dimethyl-trans-4,5-(diphenylphosphinomethyl)-1,3-dioxolan) auf organischen Kationenaustauschern (DD-A 1-240372), doch waren auch dabei die erreichten Substrat/Katalysatorverhältnisse (100:1) noch zu niedrig.

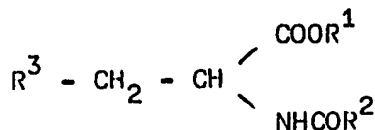
#### Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist die Vermeidung der oben geschilderten Mängel bei der Anwendung der bekannten trägerfixierten Komplexkatalysatoren und die Entwicklung eines besonders ökonomischen Verfahrens zur Herstellung von Aminosäurederivaten in hoher optischer Reinheit sowohl in der (R)- als auch in der (S)-Form durch katalytisch-asymmetrische Synthese, welches durch wiederholte Einsetzbarkeit eines ausreichend aktiven Katalysators bei mindestens 500fachem Substratüberschuß gekennzeichnet ist.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, durch Verwendung immobilisierter, hochenantioselektiver Katalysatoren von genügender Aktivität auf Trägern mit guter, auch für größere Substrate ausreichender Zugänglichkeit einen akzeptablen Mehrfacheinsatz des Katalysators für ein Verfahren zur katalytisch asymmetrischen Hydrierung prochiraler Aminosäurevorstufen zu erreichen, wobei (R)- oder (S)-Enantiomere wahlweise herstellbar sein sollen.

Die Aufgabe der Erfindung wird gelöst durch ein Verfahren zur asymmetrischen Herstellung von (R)- oder (S)-Aminosäurederivaten der allgemeinen Formel I,



in der

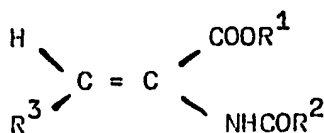
R<sup>1</sup> Wasserstoff oder ein Alkylrest,

R<sup>2</sup> Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest und

R<sup>3</sup> Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest

bedeuten,

durch katalytisch-asymmetrische Hydrierung einer Lösung oder Suspension von 2-N-Acylamino-acrylsäure-derivaten der allgemeinen Formel II,



in der

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die obigen Bedeutungen haben, in Gegenwart kationischer Rhodiumchelatkatalysatoren der allgemeinen Formel III,



in der

Z einen chiralen Chelatliganden mit zwei dreiwertigen Phosphoratomen als Ligandatomen zur Bindung an das Rhodium,

L ein Olefin, Diolefin, einen Alkohol oder ein Lösungsmittelmolekül,

k eine Zahl zwischen 0 und 3 sowie

A<sup>-</sup> das Anion einer schwach koordinierenden Säure wie BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub>H<sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, R<sup>4</sup>-COO<sup>-</sup>, R<sup>4</sup>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, wobei R<sup>4</sup> einen Alkyl- oder Arylrest darstellt,

bedeuten,

indem erfindungsgemäß die katalytisch asymmetrische Hydrierung mit einem Rhodiumchelatkatalysator III, immobilisiert auf einem nicht quellbaren, anorganischen Kationenaustauscher der allgemeinen Formel IV,



in der

T einen anorganischen Träger,

X eine verbindende Kette zwischen der Trägeroberfläche und der Arylgruppe einer Arylsulfonsäure und

Y<sup>+</sup> ein Kation, welches H<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ein heterozyklisches Ammonium – wie das Pyridiniumion – oder ein Ammonium NR<sub>4</sub><sup>+</sup> ist, wobei R Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyalkyl, Methoxyalkyl, Arylalkyl oder Aryl – gleich oder verschieden – sein kann,

bedeuten,

bei einem Druck von 0,1 bis 10 MPa im Temperaturbereich von 0 bis 60°C erfolgt.

Dabei wird die notwendige Zugänglichkeit durch Verwendung anorganischen Träger T wie Silikagel, Aluminosilikat oder poröses Glas, vorzugsweise Silikagel, erreicht, wenn man die folgenden physikalischen Kenngrößen einhält: Partikelgröße 0,03 bis 3 mm, vorzugsweise 0,1 bis 0,2 mm Durchmesser, Gesamtoberfläche 100 bis 1000 m<sup>2</sup>/g, mittlerer Porendurchmesser zwischen 3 und 100 nm.

Der Träger T wird modifiziert als Sulfonsäure bzw. Sulfonat eingesetzt, wobei die Modifizierung in bekannter Weise durch Umsatz mit einem Phenylgruppen tragenden Silan eingeleitet wird (K. K. Unger: Porous Silica, Elsevier, Amsterdam 1979). Besonders vorteilhaft ist die Funktionalisierung mit Hilfe des 3-Phenoxy-propyl-trichlorsilans (CS-UR 224790 und 236317) mit anschließender Sulfonierung (CS-UR 249810), wobei Kationenaustauscher der Formel IV mit einer Kapazität von 0,2 bis 1,0 Milliäquivalent –SO<sub>3</sub><sup>-</sup> pro Gramm Träger für die Immobilisierung der Komplexe III bevorzugt Verwendung finden, obwohl es auch möglich ist, Träger mit Kapazitäten außerhalb dieses Intervalls zu benutzen.

Die Immobilisierung der in Substanz vorpräparierten oder in situ gebildeten, gelösten Komplexe der Formel III auf den modifizierten Träger der Formel IV erfolgt durch Ionenaustausch in Suspension unter Rühren im Verlauf von 10 bis 300 Minuten oder auf einer Säule, wobei die molaren Verhältnisse der Sulfonsäure- bzw. Sulfonatgruppen des modifizierten Trägers IV zum aufgetragenen Komplex III in weiten Grenzen von 3 bis 300, vorzugsweise von 25 bis 130, variiert werden können und der Überschuss an anionischen SO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Gruppen einer Auswaschung entgegenwirkt. Als Medium können Lösungsmittel von unterschiedlicher Polarität wie Alkohole, cyclische Ether oder aromatische Kohlenwasserstoffe sowohl für die Komplexbildung als auch für die Hydrierung der Substrate I Verwendung finden.

Als chirale Chelatliganden Z der Katalysatorkomplexe III verwendet man Bis(phosphine), Bis(phosphinigsäureester) oder Bis(phosphinigsäureesteramide) bzw. ihre Mischformen. Dabei sind Rhodium(II)-Chelate folgender Liganden wegen der ausgezeichneten Hydrieraktivität bei gleichzeitig hoher Enantioselektivität besonders zu bevorzugen:

(+)- oder (-)-2,3-O,N-Bis(diphenylphosphino)-2exo-hydroxy-3endo-methylamino-norbornan (Herstellung nach DD-A1-253192), (R)- oder (S)-2,3-O,N-Bis(diphenylphosphino)-1-( $\alpha$ -naphthoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan (DD-A1-253947), (2S,4S)-N-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-(diphenylphosphino)-2-[(diphenylphosphino)methyl]-pyrrolidin (abgekürzt BPPM, J. Org. Chem. 45 [1980] 4737), N,N'-Bis[(S)- $\alpha$ -methylbenzyl]-N,N'-bis(diphenylphosphino)-ethylen-diamin (DD-A5-132487, DD-A5-137233), (1R,3R)-Bis(diphenylphosphino)-1,3-diphenylpropan (Tetrahedron Lett. 25 [1984] 4965) und (4R,5R)- oder (4S,5S)-2,2-Dimethyl-trans-4,5-(diphenylphosphinomethyl)-1,3-dioxolan (abgekürzt DIOP, DE-B2-21 61 200), obwohl sich die Anwendbarkeit nicht auf Komplexe dieser Liganden beschränkt.

Die besonderen Vorteile des vorgestellten Verfahrens zur enantioselektiven Herstellung einiger Derivate von (S)- oder (R)-Aminosäuren bestehen in folgendem:

- Die Hydrierzeiten verkürzen sich um mindestens 80 bis 90% gegenüber den besten bekannten Verfahren, die heterogenisierte Komplexe-Katalysatoren verwenden. Das bedeutet andererseits, daß mit gleichbleibenden Rhodiummengen in der Zeiteinheit mindestens die fünf- bis zehnfache Substratmenge umsetzbar ist;
- der Rhodiumverlust kann in günstigen Fällen unter 2% pro Katalysezyklus gehalten werden;
- die Hydrierungen lassen sich in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität durchführen, da die Zugänglichkeit der katalytisch aktiven Zentren nicht durch Quallprozesse, sondern durch geeignete Auswahl der Porosität der verwendeten Träger ermöglicht wird.

#### Ausführungsbeispiele

##### Beispiel 1

Kommerzielles Kieselgel 100 (Merck) mit Teilchengrößen von 0,063 bis 0,2 mm, einer Gesamtoberfläche von 565 m<sup>2</sup>/g, einer Oberfläche von 95 m<sup>2</sup>/g für Poren, deren Durchmesser über 10 nm liegt, einem mittleren Porendurchmesser von 7,5 nm und einem Gesamtporenvolumen von 1,3 cm<sup>3</sup>/g, wird mit 3-Phenoxypropyltrichlorsilan funktionalisiert (CS-UR 236317) und danach mit Schwefelsäure sulfoniert (CS-UR 249610). 3 Gramm dieses Trägers mit einer Kapazität von 0,88 meq -SO<sub>3</sub>H pro g werden auf einer kleinen Säule durch Kationenaustausch mit einer Lösung von 3 g Natriumchlorid in 100 ml Wasser in die Natriumform überführt, mit Wasser und anschließend mit Methanol gewaschen und im Vakuum bei 60°C getrocknet. 300 mg dieses Produktes werden unter anaeroben Bedingungen zu einer Lösung von 2,47 mg (0,01 mval) [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> (COD=(Z,Z)-Cycloocta-1,5-dien) und 6,09 mg (0,01 mmol) (+)-2,3-O,N-Bis(diphenylphosphino)-2exo-hydroxy-3endo-methylamino-norbornan als Kupfer(II)-Chelat in 15 ml Methanol gegeben und im Verlauf von zweistündigem Rühren zieht der im Gleichgewicht bevorzugte Rhodiumkomplex des Aminophosphin-phosphinit zu 60% auf. Es wird dekantiert und dreimal mit je 5 ml Methanol gewaschen. Zu dem auf diese Art immobilisierten Präkatalysator werden 219 mg (1 mmol) (Z)-2-N-Acetylaminozimtsäuremethylester sowie 15 ml Methanol gegeben. Die Hydrierung bei 25°C und Normaldruck wird durch Rühren gestartet und ist in weniger als 15 min bei einer Halbwertszeit von 3 min beendet. Der Kontakt wird durch Filtration oder Dekantation abgetrennt und steht nach dreimaligem Waschen mit je 5 ml Methanol für eine erneute Messung zur Verfügung. Die Hydrierung ergibt (R)-N-Acetylphenylalaninmethylester mit einem Enantiomerenüberschuß von 95,7% ee (R)-Produkt. 1,6% des eingesetzten Rhodiums werden während der Hydrierung ausgewaschen.

##### Beispiel 2

Vom Träger aus Beispiel 1, jedoch in der analog hergestellten Ammoniumform, werden 300 mg auf eine kleine Säule gebracht. Mit Argon wird sekuriert und die gleiche Komplexlösung wie in Beispiel 1 läßt man jetzt zur Immobilisierung langsam über den Austauscher laufen, wobei der gebildete Rhodiumkomplex zu 80 bis 90% aufzieht. Dreimal wird mit je 5 ml Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Von dem Kontakt werden 60 mg, enthaltend 2 µmol Rhodiumkomplex, zur Hydrierung von 219 mg (1 mmol) (Z)-2-N-Acetylaminozimtsäuremethylester in 5 ml Methanol gegeben und durch Hydrierung bei 25°C unter Normaldruck unter Rühren folgende Ergebnisse bei wiederholtem Einsatz erzielt:

Einsatz	Halbwertszeit t/2 min	% ee (R)-N-Acetyl- phenylalaninmethylester
1	5,5	88,6
2	3,5	89,0
3	30	78,6

##### Beispiel 3

Mit 60 mg des Kontaktes von Beispiel 2 werden 438 mg (2 mmol) (Z)-2-N-Acetylaminozimtsäuremethylester in 15 ml Methanol, also in einem Substrat/Katalysatorverhältnis von 1000:1 mit einer Halbwertszeit von 17 min innerhalb von 120 min quantitativ zu N-Acetylphenylalaninmethylester und mit einer Enantioselektivität von 86,8% ee (R)-Produkt hydriert.

##### Beispiel 4

Über eine kleine Säule mit 300 mg des mit Natriumionen vorbeladenen Trägers aus Beispiel 1 wird eine anaerob bereitete Lösung von 5,40 mg (0,01 mmol) (2S,4S)-N-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-(diphenylphosphino)-2-[(diphenylphosphino)methyl]-pyrrolidin (abgekürzt BPPM) und 4,06 mg (0,01 mmol) [Rh(COD)]<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> in 25 ml Methanol langsam laufen gelassen, wobei der Rhodiumkomplex zu 98% immobilisiert wird. Es wurde gewaschen und getrocknet wie in Beispiel 2 beschrieben ist. Die Gesamtmenge des Kontaktes wird mehrfach nacheinander zur Hydrierung von steigenden Mengen (Z)-2-N-Acetylaminozimtsäuremethylester entsprechend nachfolgender Tabelle in jeweils 15 ml Methanol angewendet.

Einsatz	mmol Substrat	t/2 min	% ee (R)-N-Acetyl- phenylalaninmethylester	ausgewa- schenes Rh %
1	1	2,7	88,0	
2	1	1,0	89,1	
3	1	0,9	88,7	
4	5	5	90,0	3,0
5	10	9	82,8	3,0
6	10	33	61,4	4,6

**Beispiel 5**

Von einer analog zu Beispiel 4 bereiteten Komplexlösung werden 5 ml, enthaltend 2  $\mu$ mol Rhodium-BPPM-Chelat, mit 300 mg des mit Natriumionen vorbeladenen Trägers aus Beispiel 1 in einem Hydriergefäß zwei Stunden lang zur Immobilisierung des Komplexes gerührt. Nach Dekantieren und dreimaligem Waschen mit je 5 ml Methanol zeigt sich, daß 93% des Rhodiumkomplexes heterogenisiert vorliegen. Der Kontakt wird zur wiederholten Hydrierung von je 1 mmol (Z)-2-N-Acetylaminozimtsäuremethylester in jeweils 5 ml Methanol angewendet, wobei nach jeder Hydrierung unter anaeroben Bedingungen dekantiert und dreimal mit je 5 ml Methanol gewaschen wird. Die Hydrierungen zeigen folgendes Ergebnis:

Einsatz	mmol Substrat	t/2 min	% ee (R)-N-Acetyl- phenylalaninmethylester	ausgewa- schenes Rh %
1	1	3,5	87,0	1,7
2	1	2,0	87,3	1,3
3	1	2,0	86,6	1,5
4	1	2,6	84,4	1,7
5	1	8,1	73,3	2,1
6	1	59	62,0	2,3

**Beispiel 6**

Analog zu Beispiel 4 wird eine anaerob hergestellte Lösung von 4,88 mg (0,01 mmol) (4R,5R)-2,2-Dimethyl-trans-4,5-(diphenylphosphinomethyl)-1,3-dioxolan und 2,49 mg (0,01 mval)  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  in 15 ml Methanol zur Immobilisierung auf 300 mg des mit Natriumionen vorbeladenen Trägers aus Beispiel 1 verwendet, wobei 97,5% des gebildeten Chelats aufziehen. Von dem Kontakt werden 60 mg, enthaltend 2  $\mu$ mol Rhodiumchelate, zur Hydrierung von 219 mg (1 mmol) (Z)-2-N-Acetylaminozimtsäuremethylester suspendiert in 5 ml Methanol gegeben und durch Hydrierung bei 25°C und 0,1 MPa Wasserstoffdruck unter Rühren folgende Ergebnisse bei wiederholtem Einsatz erzielt:

Einsatz	mmol Substrat	t/2 min	% ee (R)-N-Acetyl- phenylalaninmethylester
1	1	3,8	64,6
2	1	3,0	64,6
3	1	11,9	62,4
4	1	13,0	62,2
5	1	43,0	61,8